

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/094377 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: **A61P 9/06**,
A61K 33/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/01160

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. März 2002 (25.03.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 26 405.4 22. Mai 2001 (22.05.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **TROMMSDORFF GMBH & CO.** [DE/DE];
Trommsdorffstrasse 2-6, 52475 Alsdorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SUSILO, Rudy**
[DE/DE]; Peterstrasse 14A, 50999 Köln (DE).

(74) Anwalt: **WABLAT, Wolfgang**; Postdamer Chaussee 48,
14129 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/094377 A2

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATION COMPRISING PHYSIOLOGICALLY ACCEPTABLE POTASSIUM AND
MAGNESIUM SALTS AND USE THEREOF FOR THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF QT-INTERVAL EXTENSION

(54) Bezeichnung: PHYSIOLOGISCH VERTRÄGLICHE KALIUM- UND MAGNESIUMSALZE ENTHALTENDES
PHARMAZEUTISCHES PRÄPARAT SOWIE DESSEN VERWENDUNG ZUR PROPHYLAXE UND/ODER THERAPIE VON
QT-ZEITVERLÄNGERUNGEN

(57) Abstract: A pharmaceutical preparation comprising physiologically acceptable potassium and magnesium salts for the pro-
phylaxis and/or treatment of QT-interval extension is disclosed.

(57) Zusammenfassung: Zur Prophylaxe und/oder Therapie von QT-Zeitverlängerungen wird ein physiologisch verträgliche Ka-
lium- und Magnesiumsalze enthaltendes pharmazeutisches Präparat vorgeschlagen.

Beschreibung

- 5 Physiologisch verträgliche Kalium- und Magnesiumsalze enthaltendes pharmazeutisches Präparat sowie dessen Verwendung zur Prophylaxe und/oder Therapie von QT-Zeitverlängerungen
- 10 Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Präparat zur Prophylaxe und/oder Therapie von QT-Zeitverlängerungen sowie dessen Verwendung.
- 15 Die elektrischen Vorgänge bei der Reizausbreitung im Herzen lassen sich auf der Hautoberfläche mittels eines Elektrokardiogramms (EKG) wiedergeben. Die charakteristischen Kurven des EKGs entsprechen Spannungshöhen und -tiefen, die mit Buchstaben bezeichnet werden. Die absoluten Höhen dieser Spannungen, ihre zeitlichen Abstände zueinander sowie deren Steigung und Dauer lassen Aussagen über Gesundheit bzw. krankhafte Veränderungen des Herzens zu. Im wesentlichen besteht ein EKG aus P-, Q-, R-, S- und T-Zacken oder -Wellen. Zwischen den einzelnen Zacken bzw. Wellen existieren die PQ-Zeit, die ST-Strecke und
- 20 die QT-Zeit. Bei der QT-Zeit handelt es sich um den Zeitraum vom Anfang der Erregungsausbreitung bis zum Ende der Erregungsrückbildung der Herzkammer. Sie entspricht somit der elektrischen Kammerystole.
- 25 Im Verlauf und auch schon im Vorfeld einer Reihe kardiologischer und nicht-kardiologischer Erkrankungen stellen eine Verlängerung des QT-Intervalls und auch eine erhöhte QT-Dispersion Risikofaktoren dar.
- 30 So ist eine QT-Zeitverlängerung bzw. eine erhöhte QT-Dispersion ein unabhängiger Prognosemarker der kardialen
- 35

Mortalität bei Patienten mit Kardiomyopathie (Galinier, M. et al.: Eur Heart J 19 (1998) 1054-1062); nach einem akuten Herzinfarkt mit Zeichen der Herzinsuffizienz (Spargias, K.S. et al.: Eur Heart J 20 (1999) 1158-1165), sowie
5 generell für Menschen über 55 Jahre (De Bruyne, M.C. et al.: Eur Heart J 20 (1999) 278-284). Um dieser Gefährdung zu begegnen, werden zur Behandlung von QT-Zeitverlängerungen, wie aus der WO 99/43210 bekannt, beispielsweise Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten verwendet.
10

Zur Behandlung von pathologischen Veränderungen der elektrophysiologischen Eigenschaften der Herzmuskelzellen werden Antiarrhythmika verwendet, die je nach Wirkung in
15 mehrere Klassen eingeteilt sind. Eine Reihe dieser Arzneimittel verlängert wiederum das QT-Intervall, wobei dieser Effekt bei den Klasse I- und III-Antiarrhythmika ausgeprägt ist. Die letztgenannten Arzneimittel, Antiarrhythmika der Klasse III, üben ihre Wirkung über die
20 Beeinflussung der Kaliumionenkanäle aus, indem sie den repolarisierenden Kaliumauswärtsstrom reduzieren (selektive Repolarisationsverlängerung) und die Dauer des Aktionspotentials und das QT-Intervall verlängern.

25 Viele dieser Arzneimittel wurden für die Therapie des Vorhofflimmerns bzw. zur Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus bei Patienten mit wiederholt auftretendem Vorhofflimmern entwickelt. Diese Patienten haben ein geringes Risiko für potentiell lebensbedrohliche Arrhythmien,
30 zumindest ohne gleichzeitige antiarrhythmische Therapie.

Antiarrhythmika der Klasse III, welche die kardiale Repolarisation verlängern, weisen ein gewisses Gefährdungspotential auf, da sie potentiell bedrohliche Arrhythmien,
35 die als Torsade de Pointes (TdP) bezeichnet werden, auslösen können.

- Die Inzidenz von TdP bei Patienten, die mit Quinidin behandelt werden, liegt im Bereich zwischen 2,0% und 8,8% (Haverkamp,W. et al.: Eur Heart J 21 (2000) 1216-1231).
- 5 Für D,L-Sotalol wird die Inzidenz zwischen 1,8% und 4,8% angegeben, ähnlich wie für die neueren Klasse- III-Antiarrhythmika Dofetilid und Ibutilid (Haverkamp,W. et al.: Eur Heart J 21 (2000) 1216-1231).
- 10 Jedoch nicht nur Antiarrhythmika, sondern auch eine Reihe von nicht-antiarrhythmischen Arzneimitteln können eine QT-Zeitverlängerung hervorrufen. Die Anzahl von Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QT-Intervalls mit oder ohne TdP auslösen können, nimmt zu. Zu mehr als 50 Arzneimitteln aus verschiedenen therapeutischen Klassen liegen entsprechende Berichte vor. Eine Reihe von Arzneimitteln wurden bereits vom Markt genommen oder mit Kontraindikationen/Warnhinweisen belegt.
- 15
- 20 Die Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) wird durch eine Verlängerung des Aktionspotentials der ventrikulären Myozyten hervorgerufen, welches wiederum durch die Reduktion des Auswärtsstroms und/oder einer Verstärkung des Einwärtsstroms während der Phasen 2 und 3
- 25 des Aktionspotentials gekennzeichnet ist.
- Die Entwicklung früher Nachdepolarisationen und TdP erfolgt gewöhnlich durch Arzneimittel, die den sogenannten I_{Kr} -Ionenkanal, der durch die Gene HERG und MiRP1 kodiert
- 30 wird, blockieren. Die Häufigkeit, mit der bestimmte Arzneimittel während ihres unkontrollierten Gebrauchs QT-Intervallverlängerungen und/oder TdP auslösen, bleibt weitgehend unbekannt. Die Gesamthäufigkeit von TdP ist wahrscheinlich gering und nicht alle Arzneimittel, die
- 35 I_{Kr} blockieren, haben dasselbe proarrhythmische Potential. So wird die Inzidenz von TdP unter einer Cisaprid-

Therapie auf 1 zu 120.000 geschätzt (Haverkamp,W. et al.: Eur Heart J 21 (2000) 1216-1231), während die für Sotalol bedeutend höher ist (siehe oben). Dies spiegelt wahrscheinlich die Tatsache wieder, das Cisaprid viel häufiger Patienten verordnet wurde, die eine normale Herzfunktion aufwiesen, während Sotalol auf den Gebrauch bei Arrhythmien beschränkt ist. Bei Patienten mit einem kongenitalen langen QT-Syndrom wurden Mutationen im HERG-Gen an vielen Stellen gefunden, ohne daß bisher eine Korrelation zwischen Phänotyp und dem Ausmaß der I_{Kr} -Dysfunktion hergestellt werden konnte (Roden,D.M. et al.: J Cardiovasc Electrophysiol 10 (1999), 1664-1683). Die genauen Gründe für die verschiedenen Effekte von I_{Kr} -Blockern sind unbekannt; jedoch modulieren eine Anzahl verschiedener Faktoren die Wirkungen dieser Arzneimittel. Dazu gehören Elektrolytstörungen, Bradykardie, Hypertrophie des Herzens und Herzinsuffizienz, das Geschlecht des Patienten, metabolische Faktoren der Verstoffwechselung von Arzneimitteln, sympathische Aktivität und Kalziumströme sowie genetische Faktoren (Haverkamp,W. et al.: Eur Heart J 21 (2000) 1216-1231).

Es ist Aufgabe der Erfindung, ein pharmazeutisches Präparat zur Verfügung zu stellen, das zur Prophylaxe und Therapie von QT-Zeitverlängerungen, insbesondere von arzneimittelinduzierten QT-Zeitverlängerungen verwendbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die kombinierte Verwendung von Kalium- und Magnesiumsalzen, die über physiologisch verträgliche Anionen verfügen, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates gelöst.

Vorzugsweise werden als Salze Hydrogenaspartate und Aspartate verwendet. Bevorzugte Salze sind auch Chloride, Phosphate, Adipate und Sulfate, wobei erfindungsgemäß jedes physiologisch verträgliche Anion verwendet werden

kann, da die Gabe der Kationen, K^+ und Mg^{2+} , das entscheidende Merkmal zur Prophylaxe oder Therapie der QT-Zeitverlängerung ist.

- 5 Das Kaliumhydrogenaspartat und das Magnesiumhydrogenaspartat werden vorzugsweise in Form von Hydraten verwendet bzw. im pharmazeutischen Präparat vorgesehen. Gegebenenfalls können auch bei Verwendung anderer Salze diese in Form von Hydraten eingesetzt werden.

10

Im Rahmen der Erfindung sind auch Mischungen unterschiedlicher Salze verwendbar.

- 15 Als besonders vorteilhaft hat sich die Verwendung von K^+ zu Mg^{2+} im Mol-Verhältnis von 1:1 bis 8:1 erwiesen.

- Die Verwendung von den Kalium- und Magnesiumsalzen, insbesondere von Kaliumhydrogenaspartat und Magnesiumhydrogenaspartat, kann oral als Tablette, Brausetablette oder als Infusions- bzw. Injektionslösung erfolgen. Dabei sollte bei der oralen Anwendung die Menge von K^+ und Mg^{2+} pro Dosiereinheit jeweils zwischen 1 bis 20 mmol liegen. Bei der Anwendung in Form einer Injektionslösung ist die Menge von K^+ und Mg^{2+} pro Dosiereinheit Injektionslösung jeweils zwischen 0,5 bis 20 mmol vorteilhaft. Bei der Verwendung in Form einer Infusionslösung wird eine Menge von K^+ und Mg^{2+} pro 1000ml Infusionslösung jeweils zwischen 1 bis 100 mmol bevorzugt.

- 30 Es wurde eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Kaliumhydrogenaspartat und Magnesiumhydrogenaspartat bei Patienten, die wegen chronischen Vorhofflimmerns mit Sotalol behandelt wurden, von dem bekannt ist, daß es QT-Zeitverlängerungen verursacht, durchgeführt.
- 35

Im Rahmen dieser Studie wurden 66 Patienten (Durchschnittsalter 65,4 Jahre; 69,7% männlich) mit persistierendem Vorhofflimmern unter einer individuellen Dosierung von Sotalol elektrisch kardiovertiert sowie entweder mit 12 mmol Magnesium-/24 mmol Kalium-DL-hydrogenaspartat pro Tag oder Placebo über 5 Tage behandelt.

Patienten mit manifester Hypokaliämie ($<3,8$ mmol/l) oder einem QTc Intervall > 430 ms waren ausgeschlossen. Die QTc wurde vor dem Beginn der Sotaloltherapie am Tag 3 und am Tag 5 gemessen. Außerdem wurde am Tag 5 ein 24-Stunden-Holter-EKG aufgezeichnet, um die dynamischen QT-Variationen und ventrikulären Proarrhythmien zu erkennen. Die Serumelektrolyte und Sotalolspiegel wurden vor der Therapie sowie an Tag 3 und 5 bestimmt.

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Alle Ausgangsvariablen waren in beiden Gruppen vor dem Beginn der Sotalol-Therapie ähnlich verteilt. Alle Patienten konvertierten zum Sinusrhythmus, jedoch kam es bei 12 zu einem Wiederauftreten des Vorhofflimmerns vor Tag 5. Der Median der QTc-Dauer betrug in der Placebo-Gruppe vor Therapiebeginn 414 ms und erhöhte sich auf 440 ms an Tag 5. Der Median der QTc-Dauer betrug in der Kalium/Magnesium-Gruppe vor Therapiebeginn 420 ms und erhöhte sich leicht auf 425 ms an Tag 5 (Abbildung 1).

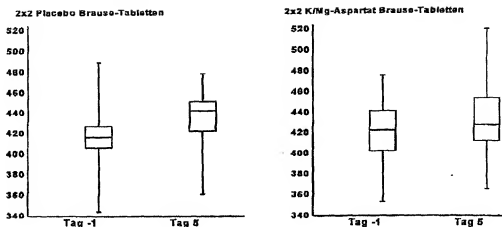


Abbildung 1: Box Plots für die QTc-Dauer (in ms) vor der Behandlung (Tag -1) und nach der Behandlung (Tag 5) für die Placebo- und Kalium/Magnesium-Gruppe 60% der Patienten der Placebo-Gruppe zeigten einen Anstieg der QTc-Dauer auf mehr als 435 ms, welches nur in 30% der mit Kalium/Magnesium behandelten Patienten der Fall war (signifikant). Andererseits blieb die QTc-Dauer unverändert oder verkürzte sich sogar bei 60% der Patienten in der Kalium/Magnesium-Gruppe verglichen mit nur 30% in der Placebo-Gruppe (signifikant).

Es konnte damit gezeigt werden, daß der Einsatz einer kombinierten Gabe von Kaliumhydrogenaspartat und Magnesiumhydrogenaspartat zur Prophylaxe und Therapie arzneimittel-induzierter QT-Zeitverlängerungen zu einem unerwartet positiven Effekt bei den Patienten führte. Dieser positive Effekt ist nicht jedoch nicht nur auf die arzneimittelinduzierten QT-Zeitverlängerungen beschränkt, sondern ist auch bei sonstigen QT-Zeitverlängerungen zu beobachten.

Zur erfindungsgemäßen Verwendung zur Prophylaxe und Therapie von insbesondere arzneimittelinduzierten QT-Zeitverlängerungen können beispielsweise folgende Ausführ-

rungsformen des erfindungsgemäßen pharmazeutisches Präparates eingesetzt werden:

5 Beispiel 1

Kalium-Magnesium-Brausetablette mit 6 mmol Kalium und 3 mmol Magnesium

Materialname	mg/Tablette
Kaliumhydrogenaspartat x $\frac{1}{2}$ H ₂ O	1081,0
Magnesiumhydrogenaspartat x 4H ₂ O	1081,5
Zitronensäure, feinkrist.	500,0
Zitronensäure, Pulver	827,5
Natriumhydrogencarbonat, fein	250
Natriumhydrogencarbonat, s.f. Pulver	137,5
Natriumcarbonat, Pulver	127,5
tri-Natriumcitrat	15,0
Dextrin-Monohydrat	12,5
Saccharin-Natrium	2,5
Natrium-Cyclamat	25,0
Aroma Zitrone	50,0
Natriumhydrogencarbonat, s.f. Pulver	50,0
Mono-Natrium-Citrat, Pulver	40,0
Polyethylenglykol 6000	50,0
Gesamtgewicht pro Tablette	4250,0

Beispiel 2

- 5 Kalium-Magnesium-Brausetablette mit 5 mmol Kalium
und 5 mmol Magnesium

Materialname	mg/Tablette
Kaliumhydrogenaspartat x $\frac{1}{2}$ H ₂ O	901,0
Magnesiumhydrogenaspartat x 4H ₂ O	1803,0
Zitronensäure, feinkrist.	500,0
Zitronensäure, Pulver	827,5
Natriumhydrogencarbonat, fein	250
Natriumhydrogencarbonat, s.f. Pulver	137,5
Natriumcarbonat, Pulver	127,5
tri-Natriumcitrat	15,0
Dextrin-Monohydrat	12,5
Saccharin-Natrium	2,5
Natrium-Cyclamat	25,0
Aroma Zitrone	50,0
Natriumhydrogencarbonat, s.f. Pulver	50,0
Mono-Natrium-Citrat, Pulver	40,0
Polyethylenglykol 6000	50,0
Gesamtgewicht pro Tablette	4791,5

Patentansprüche

- 5 1. Pharmazeutisches Präparat zur Prophylaxe und/oder
Therapie von arzneimittelinduzierten und anderen QT-
Zeitverlängerungen, gekennzeichnet durch einen Ge-
halt an physiologisch verträglichen Kalium- und Mag-
nesium-Salzen.
- 10 2. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 1, dadurch
gekennzeichnet, daß das Mol-Verhältnis von K^+ zu Mg^{2+}
im Bereich von 1:1 bis 8:1 liegt.
- 15 3. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, daß die Salze Aspartate,
Hydrogenaspartate, Phosphate, Chloride, Adipate,
Sulfate, ggfs. auch in Form von Hydraten, sowie Mi-
schungen daraus sind.
- 20 4. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1
bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeuti-
sche Präparat zur oralen Verabreichung eine Menge
von K^+ und Mg^{2+} pro Dosiereinheit des pharmazeuti-
schen Präparats aufweist, die jeweils zwischen 1 bis
25 20 mmol liegt.
- 30 5. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1
bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeuti-
sche Präparat in Form einer Injektionslösung eine
Menge von K^+ und Mg^{2+} pro Dosiereinheit Injektionslö-
sung aufweist, die jeweils zwischen 0,5 bis 20 mmol
liegt.
- 35 6. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1
bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeuti-

sche Präparat in Form einer Infusionslösung eine Menge von K^+ und Mg^{2+} pro 1000 ml Infusionslösung aufweist, die jeweils zwischen 1 bis 100 mmol liegt.

- 5 7. Verwendung des pharmazeutischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Prophylaxe und Therapie von arzneimittel-induzierten und anderen QT-Zeitverlängerungen.